IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

Madrid, 25 de febrero de 2016

Aspectos diagnósticos

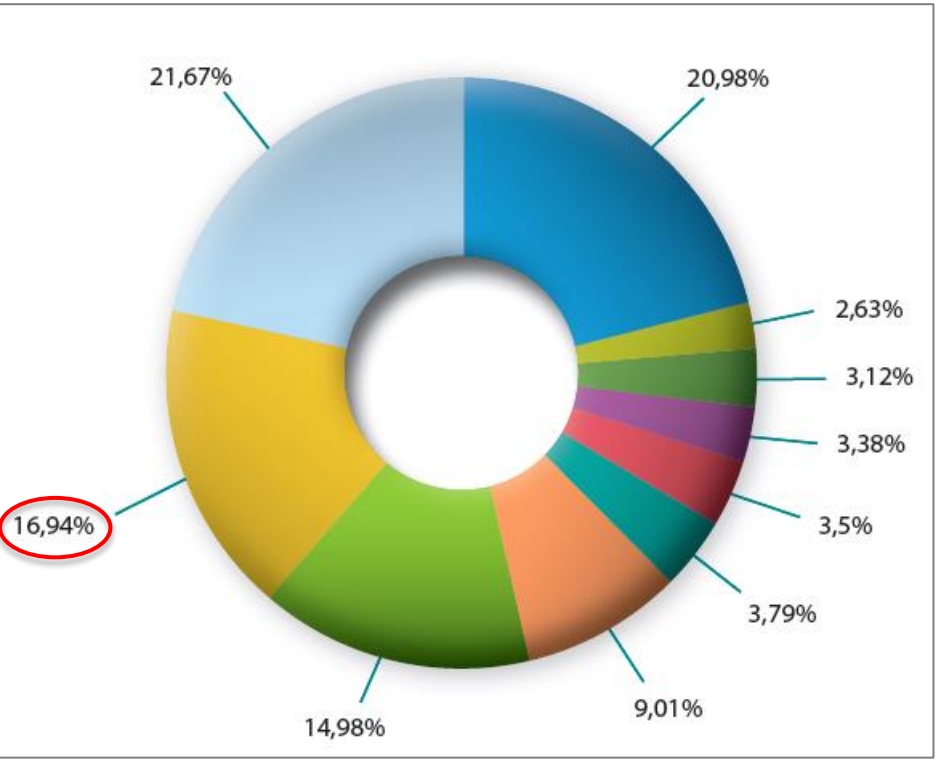
Dr. Oscar Juan Vidal
Servicio de Oncología
Hopistal Universitari i Politècnic La Fe

- ¿Existen diferencia entre el CP en hombres y mujeres?
- ¿Cuáles son esas diferencias?
- ¿Hay que hacer planteamientos diferentes al diagnóstico?

Incidencia del Cáncer de pulmón

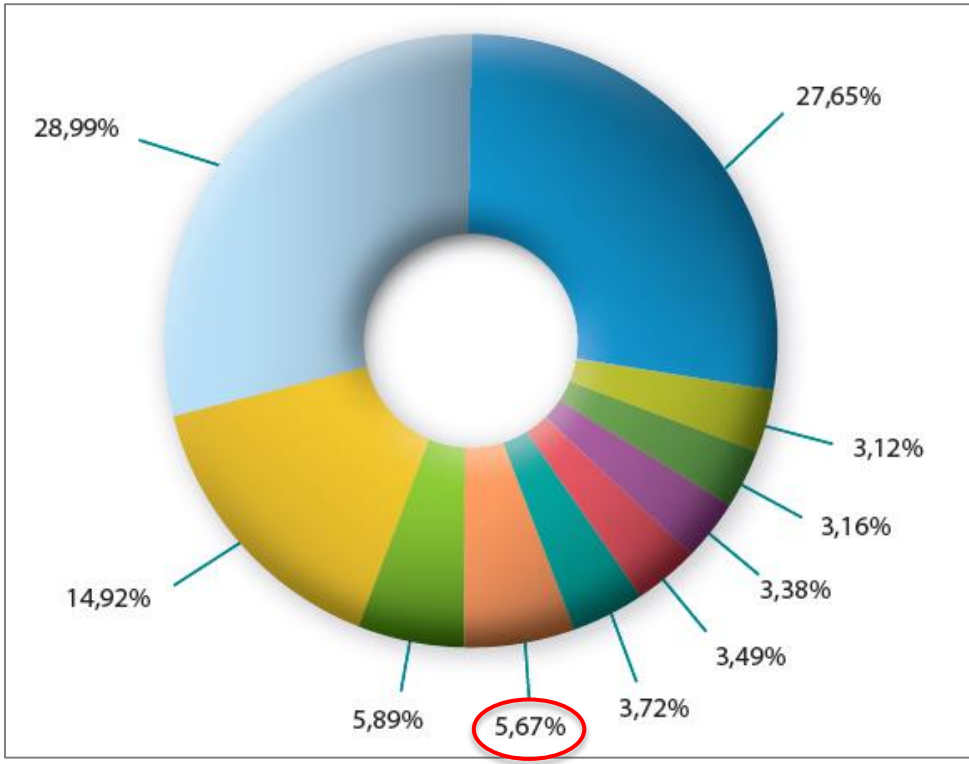
IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

Varones



21780 casos nuevos
ASR 34.2

Mujeres



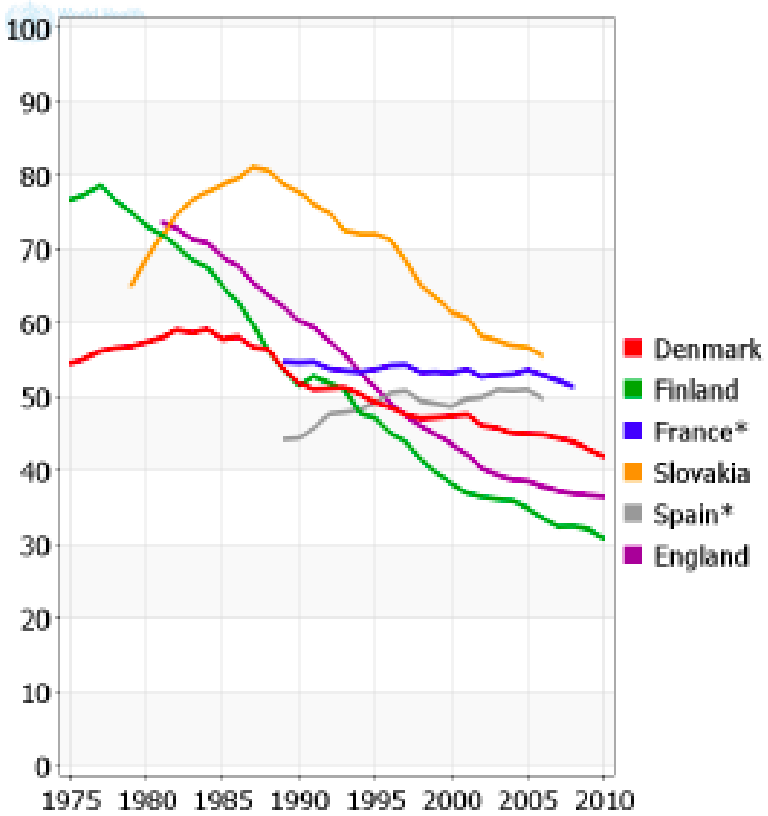
4935 casos nuevos
ASR 11.3

GLOBOCAN 2012

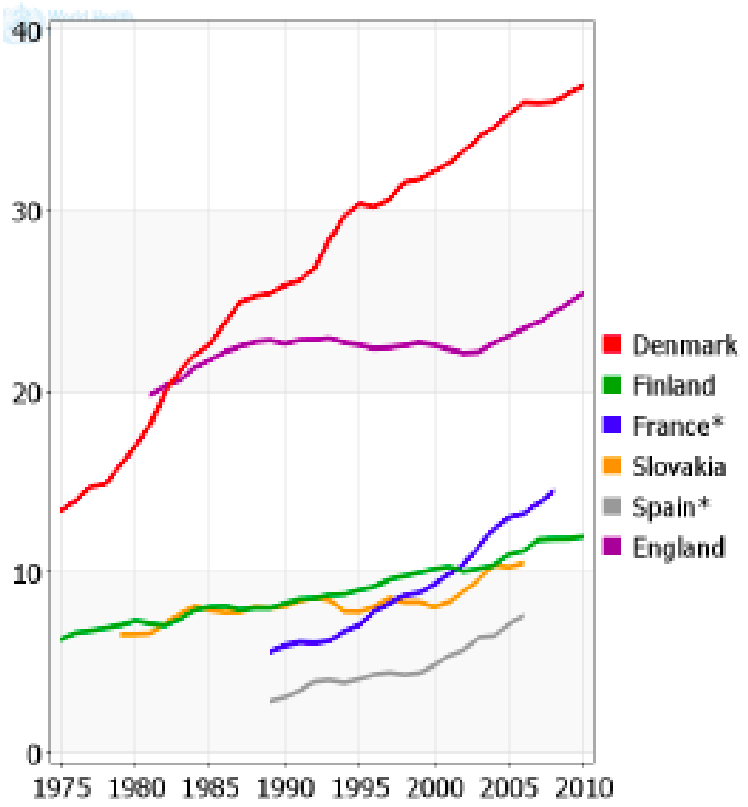
Incidencia del Cáncer de pulmón

IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

Varones



Mujeres

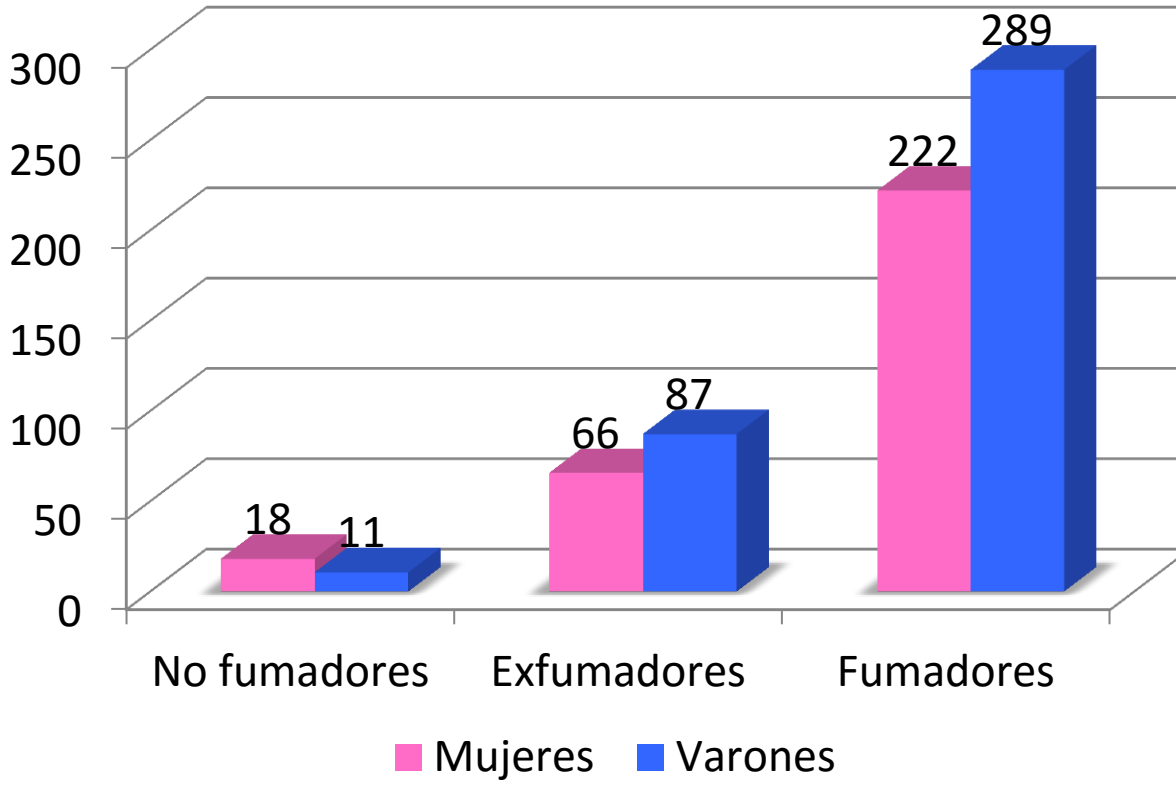


GLOBOCAN 2012

Incidencia del CP en no fumadores

Incidencia ajustada por edad
No fumadores

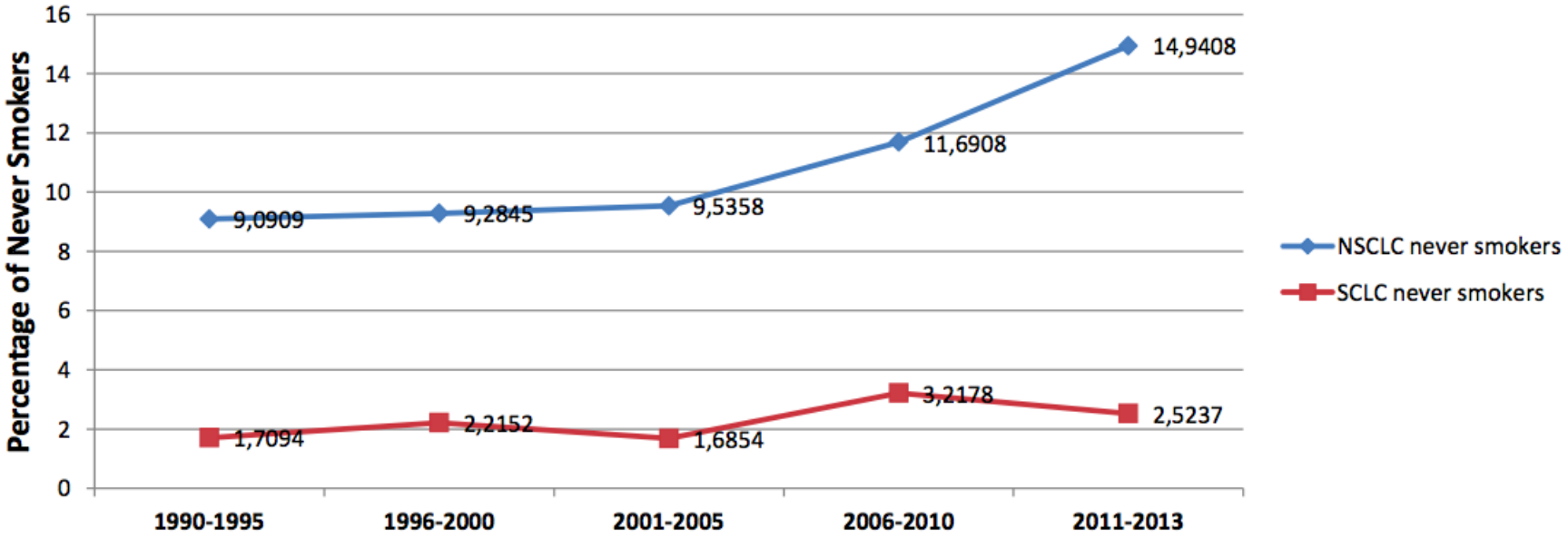
	Mujeres (ASR)	Varones (ASR)
NHS	15.2	-
HPFS	-	11.2
CTS	20.8	-
MEC	20.7	13.7
U/OLCR	14.4	4.8
NHEFS	19.3	12.7
	18.08	**10.6**



Wakellee et al JCO 2007

Incidencia del Cáncer de pulmón

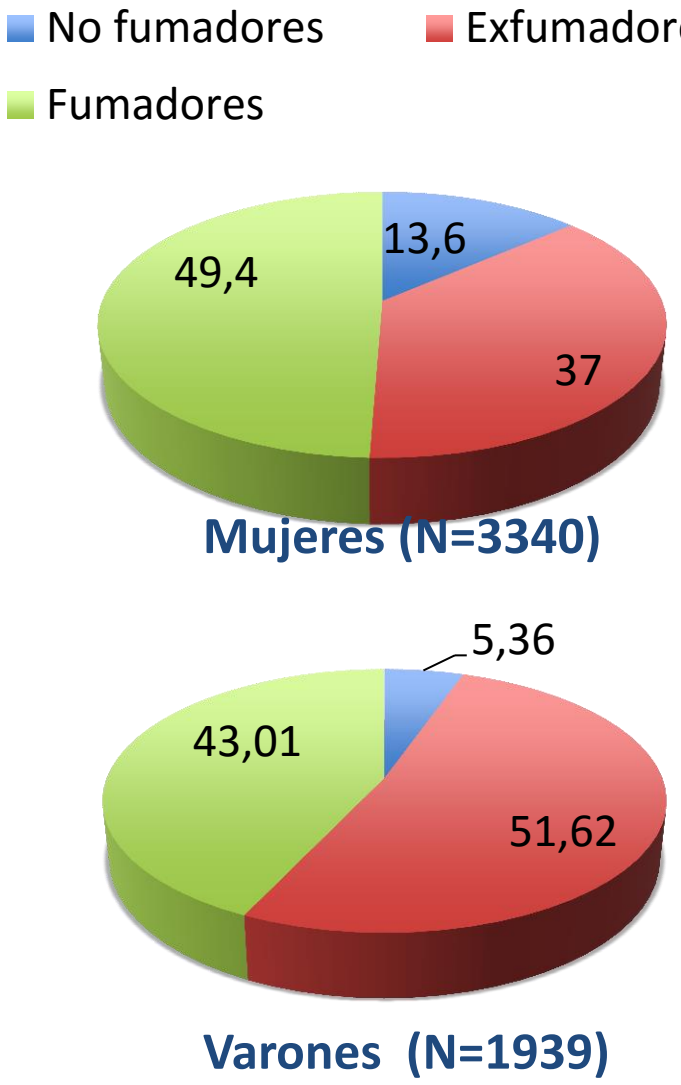
IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres



all NSCLC	572	1831	2391	3182	2617
all SCLC	117	316	356	404	317

Pelosof et al. WCLC 2015

Incidencia del CP en no fumadores



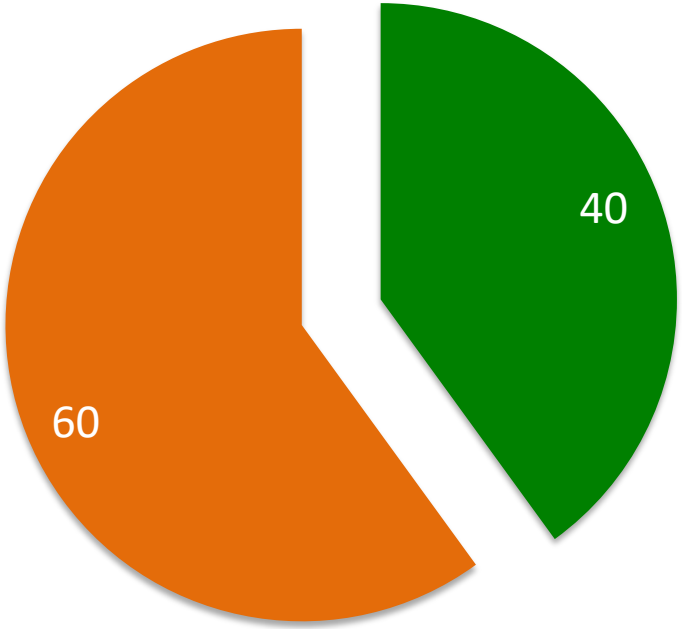
	N	V (%)	M (%)
Ferguson et al	772	6	16
Zang & Wyder et al	1889	8.2	12.8
De Perrot et al	1037	2	27
Minami et al	1242	8.6	87
Radzikowska et al	20561	2.4	18.8
Visbal et al	4618	7.6	19.1
Hsu et al	695	22.9	93.6
Parente et al	1290	5	83
WORLD07	1371		39.3
Media		**7.8**	**44**

Wakellee JCO 2007
Remón CTO 200

CP en mujeres

IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

Fumadoras



NO Fumadoras

Tabaco
Similar a varones?

Fumadoras pasivas
Otros factores de riesgo

Edad al diagnóstico

IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

	N	V	M
Wakelee et al	4279	70	67
Ferguson et al	772	60	57
De Perrot et al	1037	61	62
Minami et al	1242	64	62
Radzikowska et al	20561	62	60
Visbal et al	4618	68	66
Fu et al	228572	66	66
Hsu et al	695	65	59
Parente et al	1290	68	67
Salmeron et al	10990	67	67
WORLD07	1371		62
Media		**65**	**63**

Las mujeres más jóvenes al diagnóstico

Mayor proporción de mujeres <50 años

Edad media mayor en mujeres no fumadoras (67 años) que en las fumadoras (58.7 años)[3]

Al contrario en la población asíatica[4]

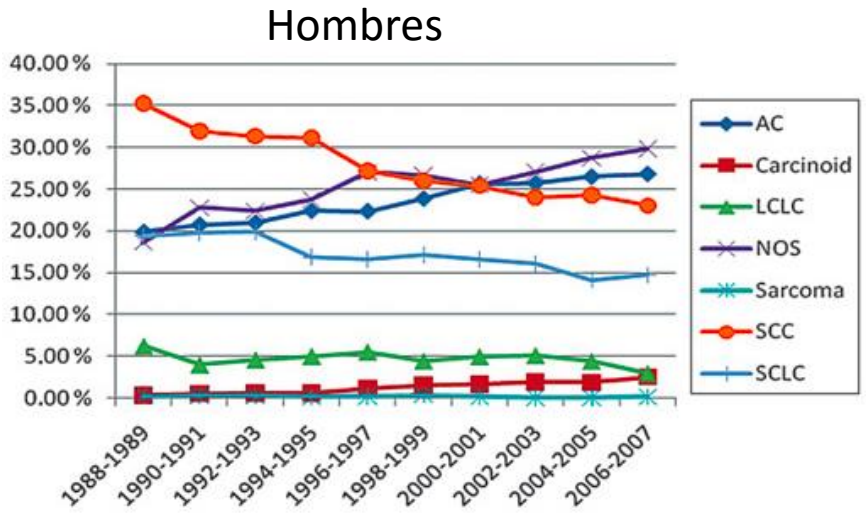
1. *Wakellee JCO 2007*
2. *Remón CTO 2014*
3. *Mazieres JTO 2013*
4. *Tho JCO 2006*

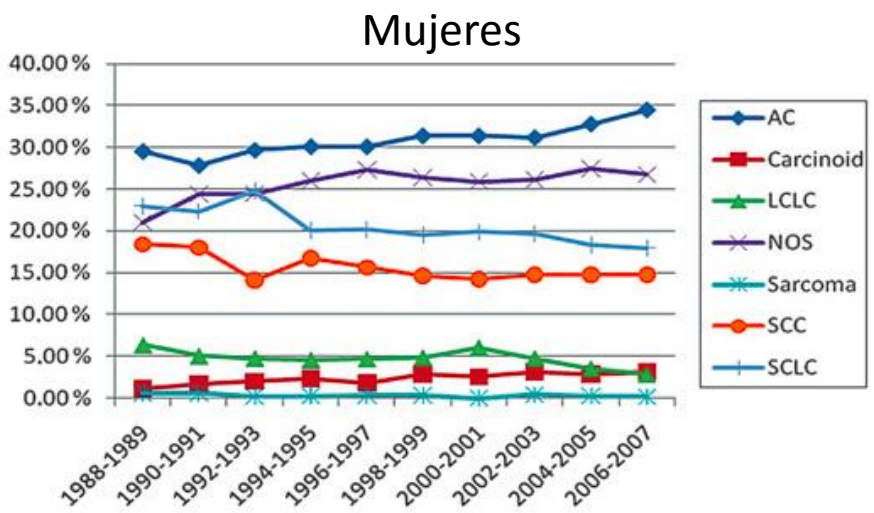
Histología

- Diferencia en la distribución de tipos histológicos entre hombre y mujeres
- Mayor proporción de adenocarcinomas en las mujeres

	V	V	M	M
	ADC	SCC	ADC	SCC
De Matteis et al	38	30	54	11
Fu et al	33	36	45	21
Ulas et al	32	38	54	16
	34	**35**	**51**	**16**

Histología





- Incidencia de ADC en mujeres en aumento
- Aproximadamente un 18% de SCLC
- En el WORLD07 el SCLC el 2º tipo histológico más frecuente (12.2%) por delante del SCC (11.3%)

Sagerup et al. Thorax 2011

Alteraciones moleculares

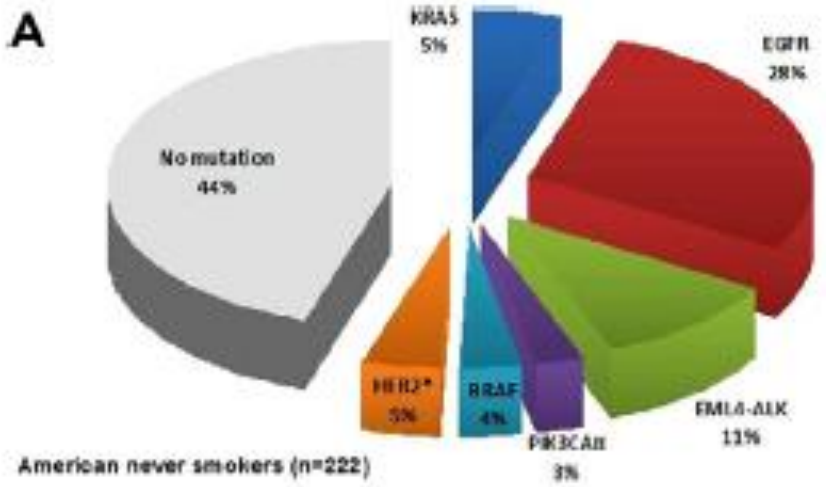
- **Mutaciones EGFR**
  - 12-16% en la población caucásica
  - Más frecuentes en adenocarcinoma, mujeres, no fumadores, asiáticos
  - Deleción del exón 19 y la mutación puntual L858R (90%)
  - Predictoras de respuesta a ITK
  - Mujeres mayor respuesta a ITK *(Bria et al. Ann Oncol 2011)*
  - Sexo masculino factor pronostico negativo para SLP y SG *(Rosell et al NEJM 2009)*
  - En pacientes asiáticos: del 19 más común en hombres y la L858R en mujeres
  - Mejor respuesta a los ITK en pacientes con del19, no fumadores y mujeres (Jee et al. JCO 2015)
  - Posible interacción entre la vía EGFR y del receptor de estrógenos

Alteraciones moleculares

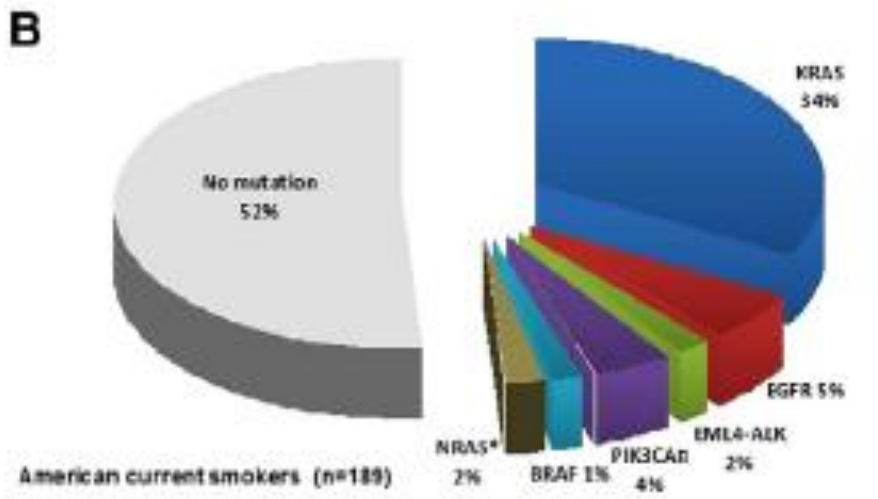
- **HER2** (Doga et al. Clin Cancer Res 2012)
  - Sobre expresado en el 63% de NSCLC, predominantemente adenocarcinomas
  - Mutación en el 1.7% principalmente adenocarcinoma, mujeres y no fumadores
- **KRAS** (Marchetti e tal. JCO 2011)
  - V600E 56.8%
  - Mayor prevalencia en mujeres (8.6%) que en hombres (0.9%)
  - Peor SLE y SG
  - Mayor en mujeres fumadoras (33.8%) que fumadoras (9.5%) (Mazières et al JTO 2013)
- **Translocación EML4/ALK (4-6%)**
  - No fumadores, adenocarcinoma, jóvenes
  - 60% mujeres vs 40% hombres (Shaw NEJM 2013, Salomon NEJM 2014)
- **ROS1 (1.7%)**
  - ADC, jóvenes, no fumadores
  - 61% mujeres vs 39% hombres (Gainor Oncologist 2013)
- **RET (1-2%)**
  - ADC, no fumadores
  - NO diferencias entre ambos sexos

Diferencias moleculares

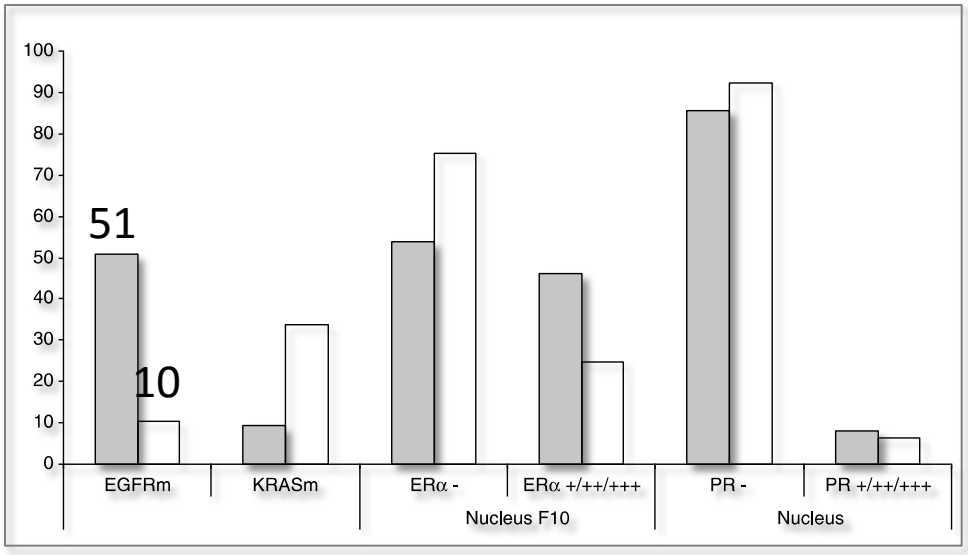
No fumadores



Fumadores



Mujeres fumadoras vs no fumadoras



Courard EJC 2012
Mazières JTO 2013

Susceptibilidad

- El tabaco responsable del 80-90%
- Mayor riesgo en mujeres muy fumadoras (> 20 cig/día) comparado con hombres:
  - **OR 19.10**, 95% CI 16-98-21.49 vs **OR 12.81**, 95% CI 11.52-14.24 (Powell et al. Chest 2013)
- Más para SCLC y ADC (Zhang et al, JNCI 1996)
- Menos diferencia para SCC. Más relacionado con consumo elevado de tabaco
- Mayor susceptibilidad en mujeres a baja exposición como posible explicación de mayor número de ADC

Early Lung Cancer Action Project

- Edad ≥60 años
- Fumadores ≥10 años-paquete

- CXR and LDCT
- Diferentes series de participantes
- 44% mujeres vs 56% hombres

National Lung Cancer Trial

- Edad 55-74 años
- Fumadores 30 años-paquete
- Ex-fumadores que habían abandonado el hábito en los últimos 15 años

- Radom: LDCT vs CXR
- 53454 participantes
- 41% mujeres vs 59% hombres

NLST NEJM 2011
ELCAP Lancet 1999

Susceptibilidad

Early Lung Cancer Action Project (ELCAP)

- Dos series:
  - 2490 personas de alto riesgo (1202 mujeres y 1288 hombres)
  - 14435 personas de alto riesgo (6296 mujeres y 8139 hombres)
- Serie 2: CP 111 mujeres y 93 hombres: OR 1.6
- OR ajustado por edad y consumo tabáquico: 1.9 (IC 95%, 1.5-2.5)
- Las mujeres con CP habían fumado menos que los hombres: 47 vs 64 a-p

Table 5. Cell Type Distribution of the Diagnosed Cases of Lung Cancer

Cell Type	No. (%)		
	Women (n = 156)	Men (n = 113)	Total (N=269)
Carcinoid, typical	6 (4)	1 (1)	7 (3)
Adenocarcinoma (bronchioloalveolar)	3 (2)	4 (4)	7 (3)
Adenocarcinoma (other)	111 (71)	63 (56)	174 (64)
Squamous cell carcinoma	22 (14)	19 (17)	41 (15)
Non–small cell carcinoma, NOS	3 (2)	6 (5)	9 (3)
Carcinoid, atypical	2 (1)	0	2 (1)
Large cell carcinoma	5 (3)	4 (3)	9 (3)
Small cell carcinoma	4 (3)	12 (11)	16 (6)
Other	0	4 (3)	4 (2)

Abbreviation: NOS, not otherwise specified.

Jama 2006

Screening: National Lung Cancer Trial

- 47% de hombres y 50% de mujeres fumadoras activos
- Mismo porcentaje de mujeres y hombres ≥65 años
- Misma incidencia de CP en hombres y mujeres (RR 1.02-1.06)
- Mayor incidencia en ≥65 años frente < 65 años (RR 2.2)
- Mayor incidencia en fumadores activos frente a exfumadores (RR 1.56-1.86)

NLST NEJM 2011
Pinsky et al. Cancer 2015

Screening: National Lung Cancer Trial

Mortalidad por CP por sexo, histología y técnica de screening

	Varones			Mujeres		
	LDCT	CXR	Mortalidad RR	LDCT	CXR	Mortalidad RR
	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
ADC	85 (27)	111 (33)	0.77 (0.6-1.02)	52(32)	70(33)	0.73 (0.51-1.05)
NSCLC no SCC	134 (44)	192 (57)	0.71 (0.6-0.9)	86 (54)	123 (57)	0.7 (0.5-0.9)
SCC	77 (25)	59 (18)	1.31 (0.9-1.8)	25 (16)	24 (11)	1.04 (0.6-1.8)
SCLC	68 (22)	62 (18)	1.1 (0.8-1.6)	34 (22)	51 (24)	0.67(0.4-1.03)

NLST NEJM 2011
Pinsky et al. Cancer 2015

Screening: National Lung Cancer Trial

Table 4. Incremental Costs According to Subgroups.

Characteristic	No. of Participants	Incremental Costs	Incremental QALYs	Cost per QALY
		U.S. $	*QALY*	*U.S. $*
Sex				
Male	31,446	1,683	0.0115	147,000
Female	21,856	1,557	0.0340	46,000
Age at entry				
55–59 yr	22,773	1,541	0.0101	152,000
60–64 yr	16,333	1,520	0.0320	48,000
65–69 yr	9,504	1,900	0.0351	54,000
70–74 yr	4,685	1,905	0.0163	117,000
Smoking status				
Former	27,643	1,661	0.0027	615,000
Current	25,659	1,601	0.0369	43,000
Risk of lung cancer				
First quintile	10,660	1,453	0.0086	169,000
Second quintile	10,661	1,454	0.0118	123,000
Third quintile	10,660	1,651	0.0061	269,000
Fourth quintile	10,661	1,672	0.0515	32,000
Fifth quintile	10,660	1,851	0.0354	52,000

- Mayor coste-efectividad en mujeres que hombres: ICER (46000$ vs 147000$ per QALY ganado)

NLST NEJM 2011
Pinsky et al. Cancer 2015
Black NEJM 2014

Susceptibilidad

- **Variantes génicas germinales**
  - CYP1A1:
    - Enzima de la fase I implicada en el metabolismo de los hidrocarburos policíclicos aromáticos
    - sobre-expresada en mujeres ➔ aumento de la formación de aductos de ADN
  - GSTM1:
    - Enzima de la fase II: detoxificación
    - Ausencia en el 40-60% de la población
    - Asociación con el riesgo de cáncer de pulmón en mujeres
- SNP en *TERT* en 15p15.33 asociado con adenocarcinoma, mujeres, no fumadores
- Disminución de los mecanismos de reparación del DNA. Más frecuente en <60 años y con historia familiar de cáncer

North et al. Sem Thorac Cardiovasc Surg 2013
Remon et al. CTO 2014

Susceptibilidad

- **Gen del receptor del péptido liberador de gastrina (GRPR)**
  - Localizado en el cromosoma X
  - Relacionado con la respuesta proliferativa de las células bronquiales
  - Su expresión se relaciona con el riesgo de cáncer de pulmón
  - Baja expresión en mujeres no fumadoras
  - Más frecuentemente expresado en mujeres que en hombres con consumo de tabaco
- **Estado hormonal: Estrógenos**
  - Posible explicación de las diferencias histológicas y moleculares
  - Estimulan proliferación de células tumorales a través de su unión al receptor (RE)
  - RE presente en células normales y tumorales en ambos sexos
  - Mayor expresión de RE en cáncer de pulmón en mujeres que hombres
  - Mayor expresión REα en no fumadoras que fumadoras (Mazières et al JTO 2013)
  - Interacción de RE y EGFR
  - Terapia hormonal sustitutoria, ciclo menstrual corto y menopausia tardía como factores de riesgo de ADC

North et al. Sem Thorac Cardiovasc Surg 2013
Remon et al. CTO 2014

Screening en Mujeres

- Menor consumo de tabaco
- Menos mujeres entrarán en el screening
- Si existe mayor susceptibilidad las mujeres deberían hacer screening con un menor número de paquetes año

Screening en no fumadores

- 10-15% de cáncer de pulmón, 40% en mujeres
- 7ª causa de muerte por cáncer
- Uso en Japón
- Diferentes características: (Li F, Acta Radiol 2003)
    - Adenocarcinomas bien diferenciados (88% vs 35%)
    - Estadio IA (92% vs 58%)
    - Pure o mixed ground-glass (86 vs 46%)
    - Doubling time en no fumadores 600 días
- Porcentaje de CP detectado en mujeres comparado con hombres
- Máximo $PLCO_{all2014}$ = 0.0147 ($PLCO_{m2012}$ recomendado para screening ≥0.0151)

Tammemägi et al NEJM 2013
Tammemägi et al Plos One 2014

Conclusiones

- Aumento de la incidencia de CP en mujeres
- Relación varones : mujeres 4:1
- Diferentes características: edad, histología
- Aproximadamente un 40% en no fumadoras. Riesgo aumentado frente a varones
- Mayor susceptibilidad
- Diferente perfil molecular
- No parece justificado el screening con TAC en no fumadoras
- Estudio de la susceptibilidad y factores de riesgo
- Mejora técnicas de detección precoz

Tammemägi et al NEJM 2013
Tammemägi et al Plos One 2014